

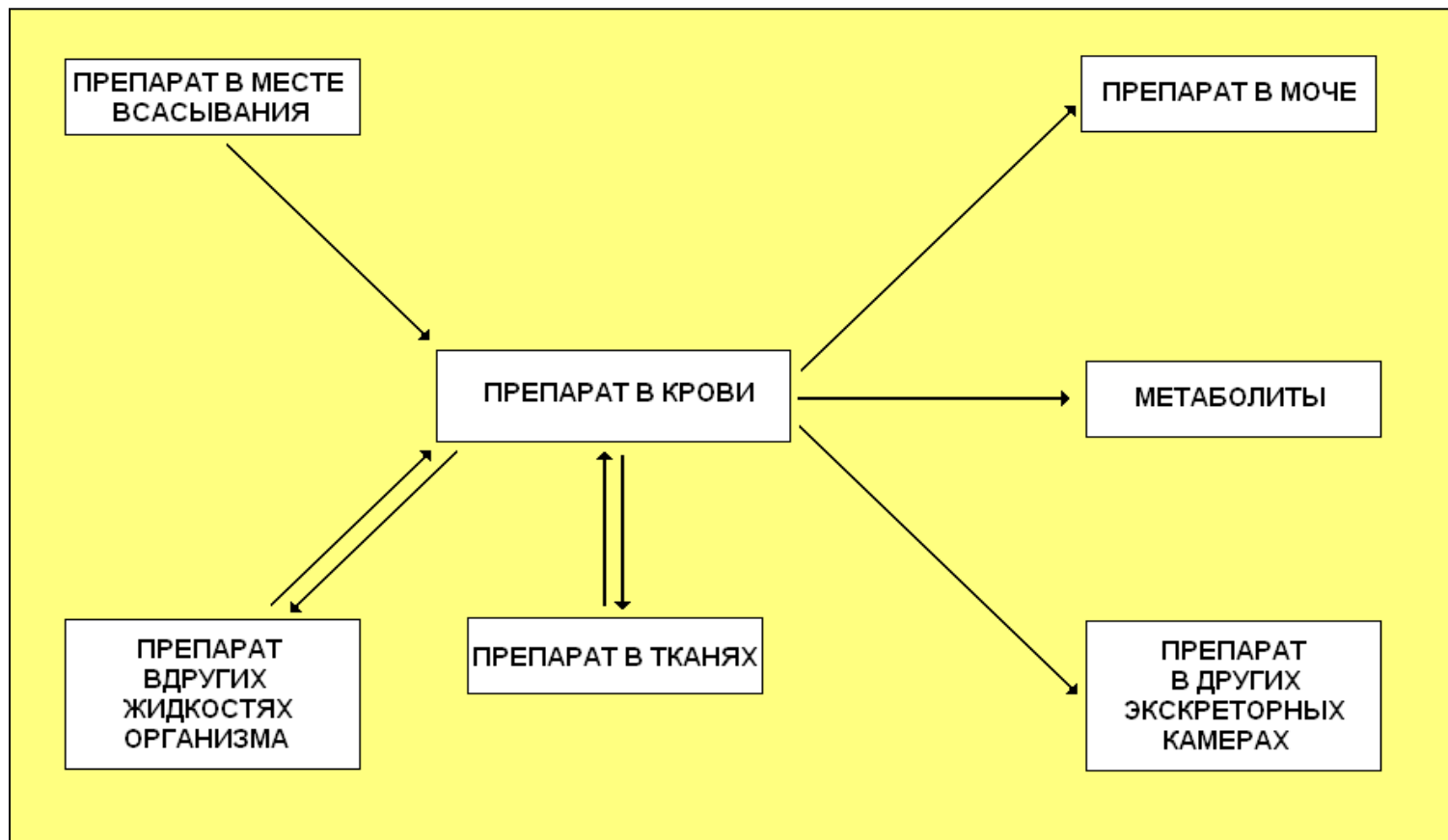
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт фармакологии
имени В.В. Закусова» Российской академии медицинских наук

МЕТОДОЛОГИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ СОЗДАНИИ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А.

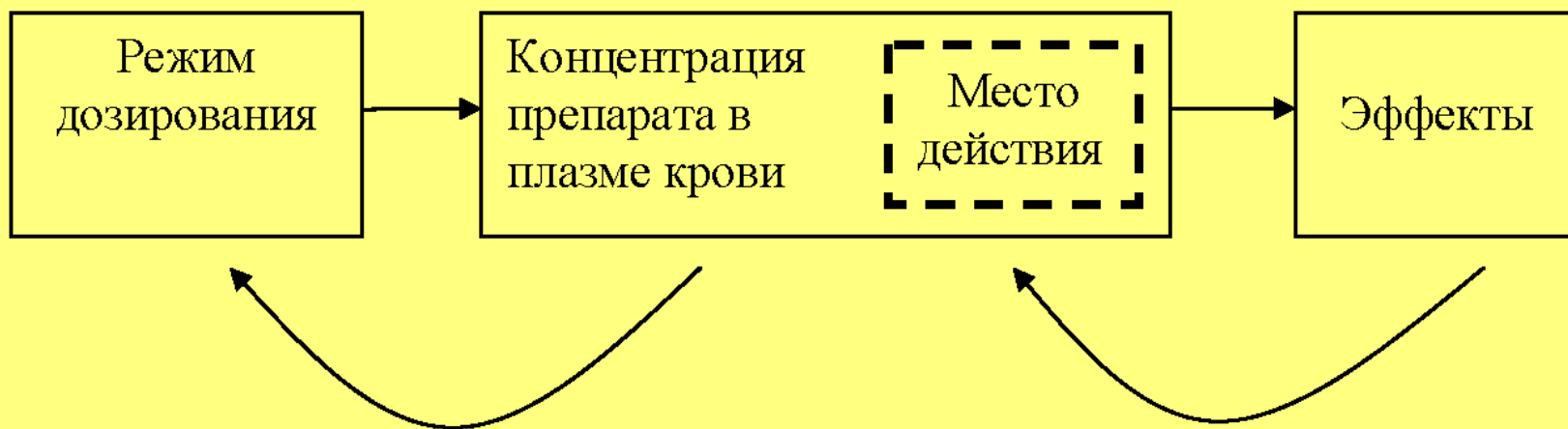
С.-Петербург, 2013 г.

Схематичное представление процессов всасывания, распределения и элиминации препарата



Фармакокинетика

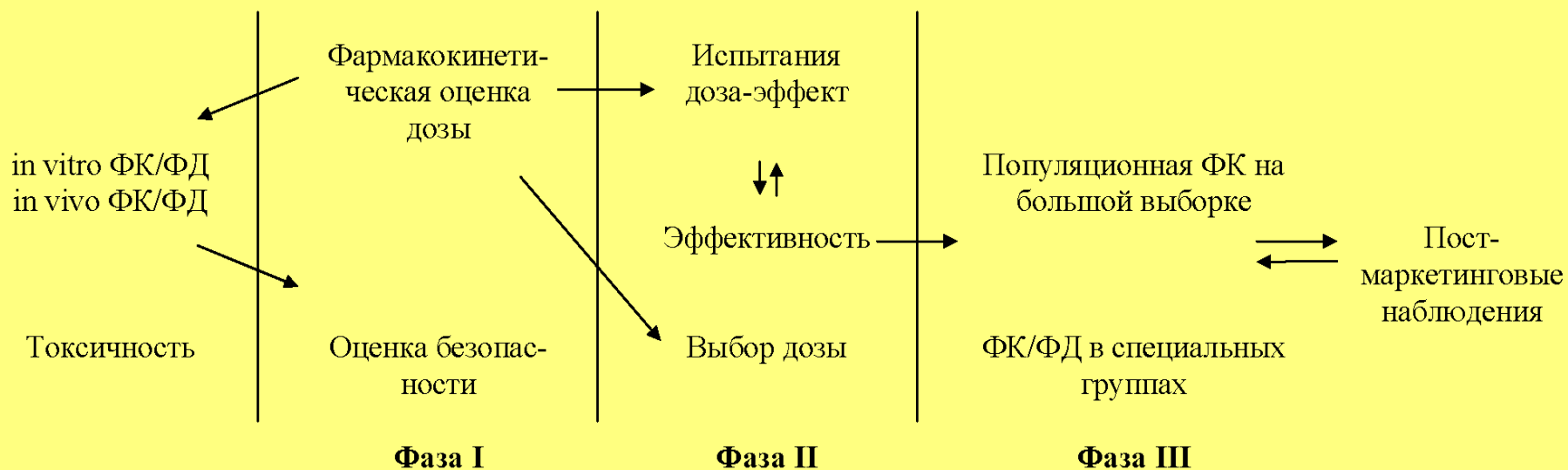
Фармакодинамика



Зависимость между фармакокинетической и фармакодинамической фазами действия препарата

Доклинические
испытания

Клинические испытания



**Схема мероприятий при оценке нового лекарственного средства
(ФК – фармакокинетика; ФД – фармакодинамика)**

Фармакокинетика (ФК)

Биотрансформация
и роль метаболитов
в реализации
фармакологических
эффектов

Взаимосвязь
ФК и ФД

Экспериментальная
ФК при создании
оригинальных и
воспроизведенных ЛС

Биофармацевтические
исследования

Клиническая
фармакокинетика

ФК
в фармакогенетических
исследованиях

Оценка качества
готовых лекформ

ФК взаимодействие
лекарственных средств

Хроматограмма с УФ-детектированием плазмы крови крыс через 30 мин после внутрибрюшинного введения афобазола

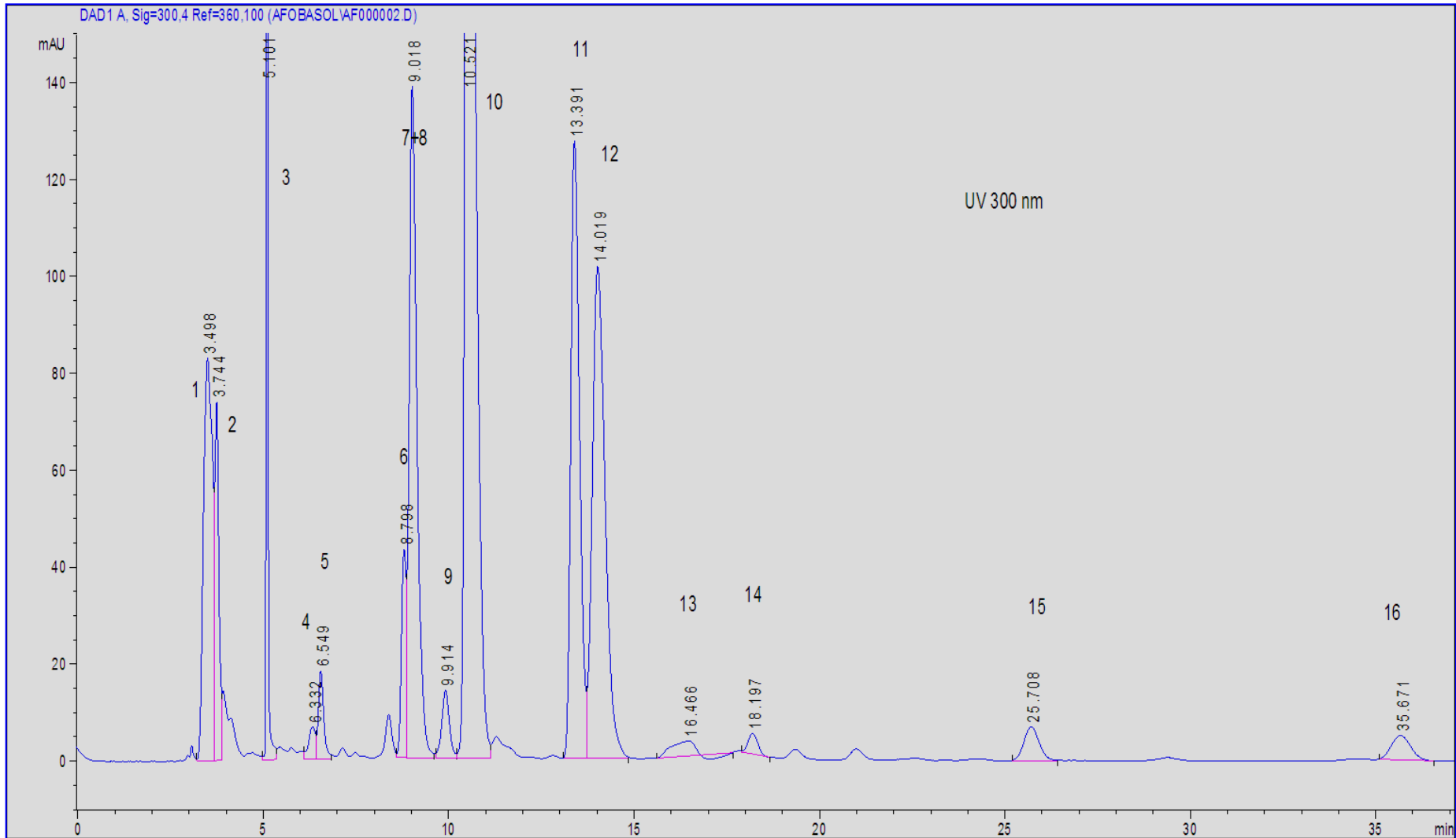
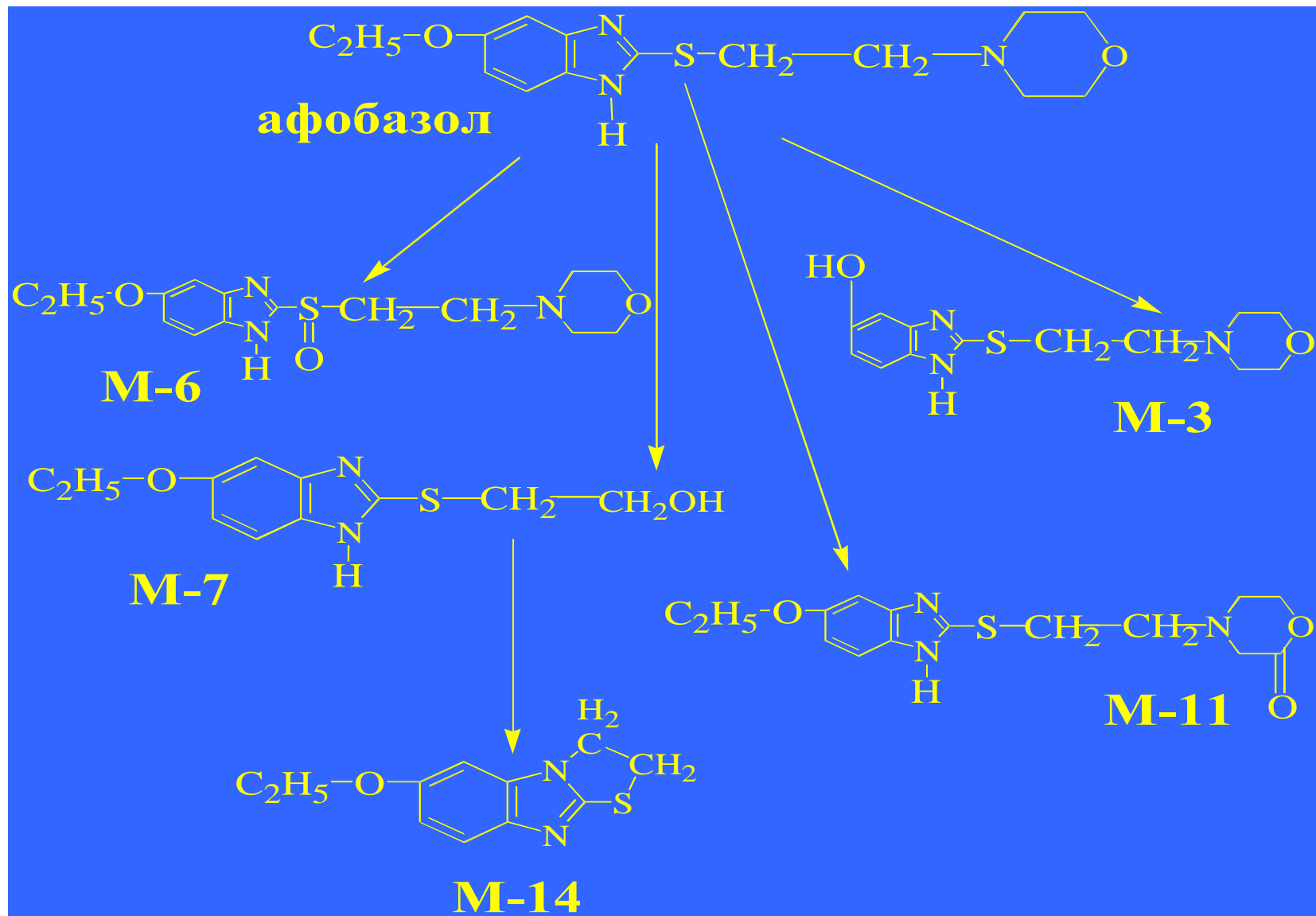
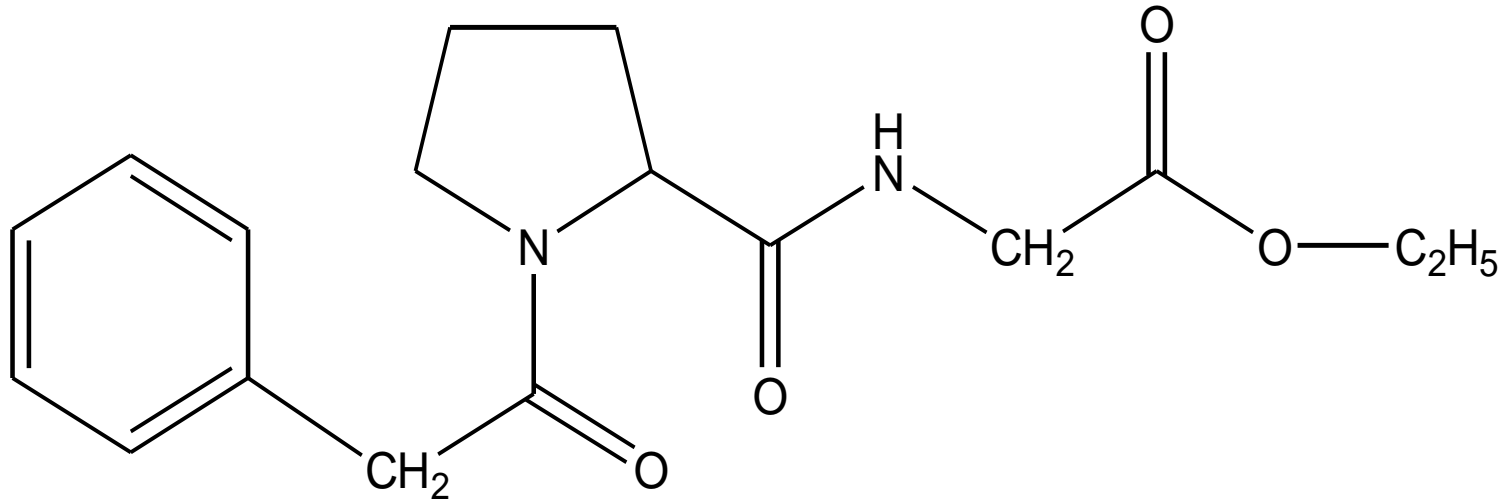


Схема биотрансформации афобазола на основании данных масс-спектрометрического анализа плазмы крови крыс и встречного химического синтеза

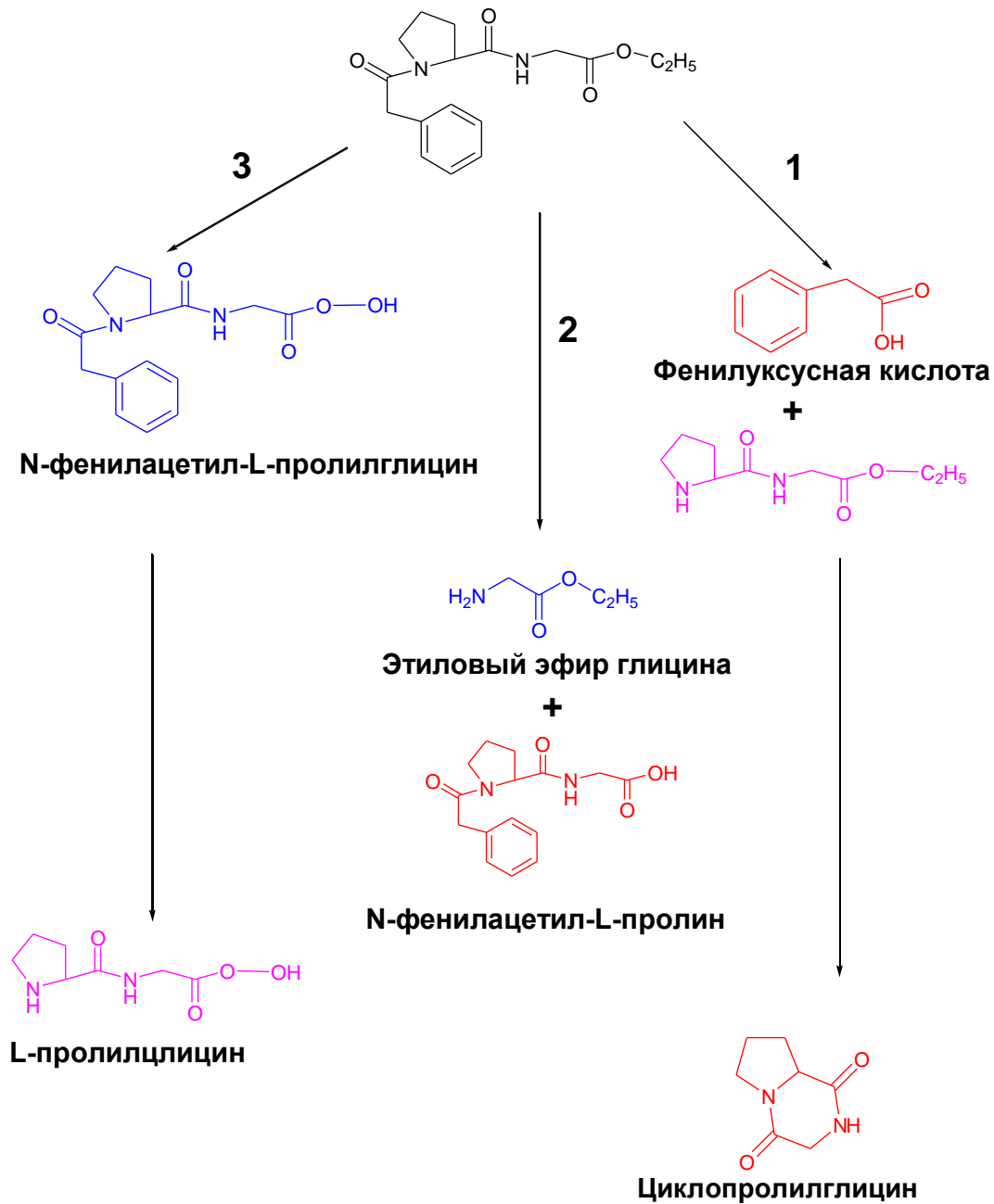


НООПЕПТ

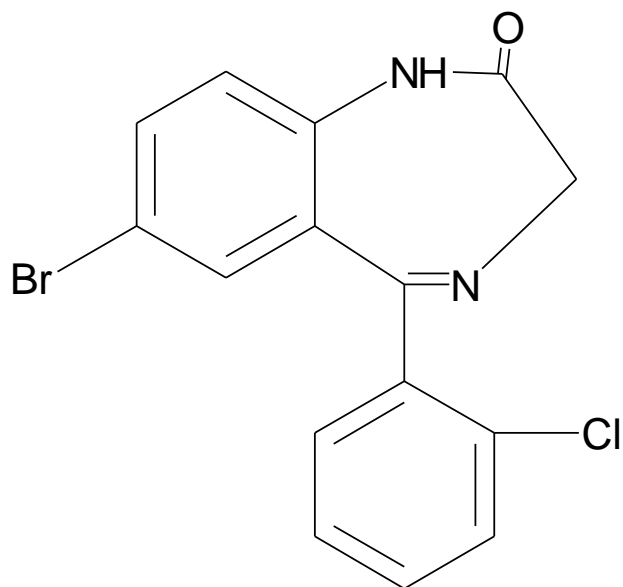


N-фенилацетил-L-пролилглицина этиловый эфир

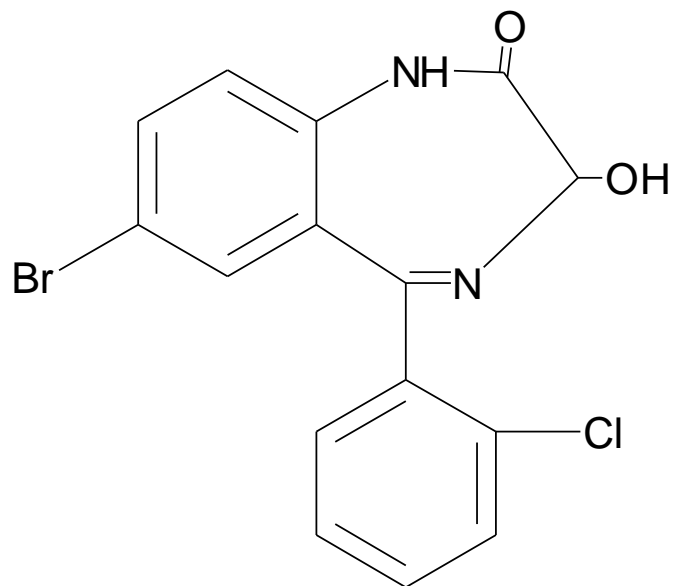
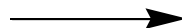
СХЕМА МЕТАБОЛИЗМА НООПЕПТА



Объекты исследования

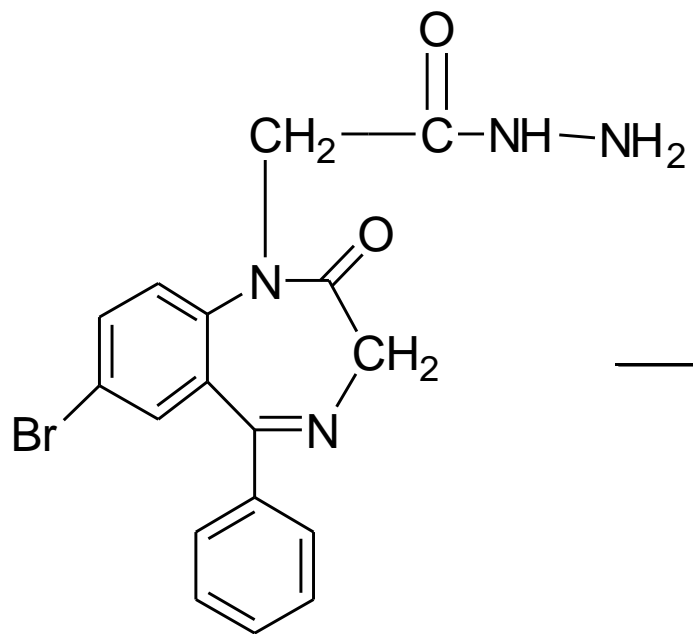


Феназепам

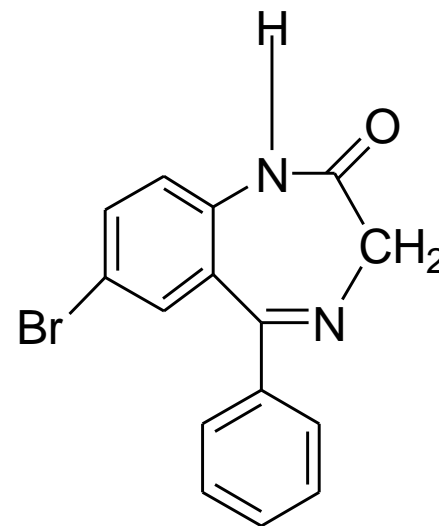


3-оксифеназепам

Объекты исследования

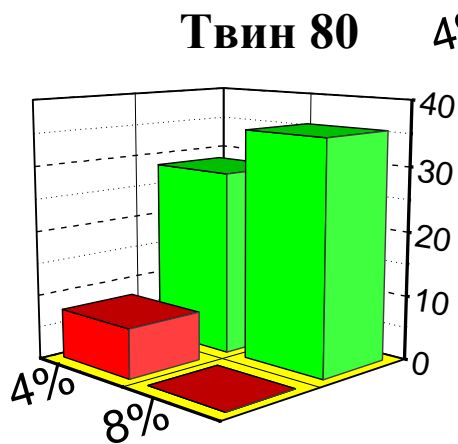
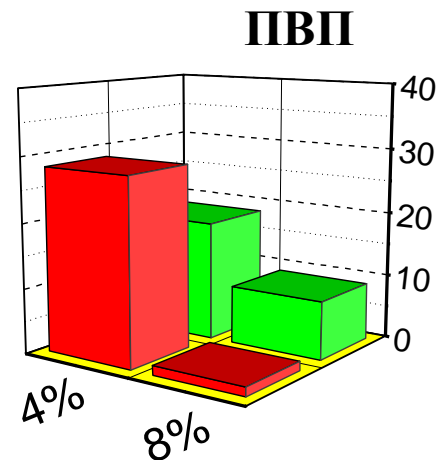
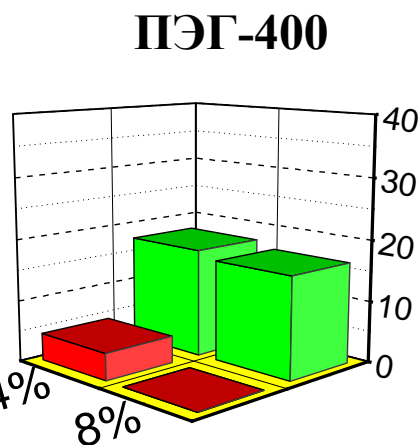
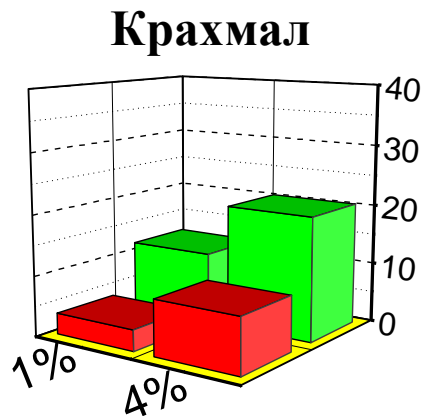


Гидазепам

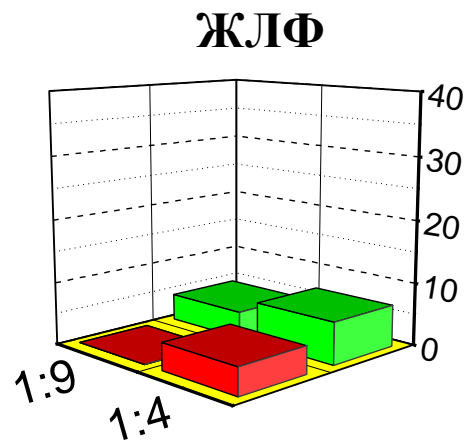


Дезалкилгидазепам

Величины AUC гидазепама и его метаболита после введения препарата в растворах твина 80 и других ВМС

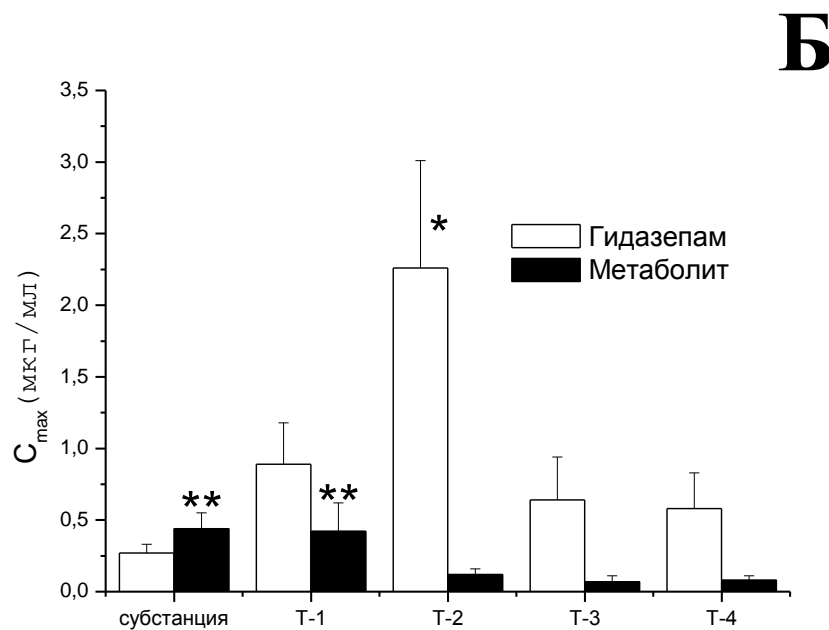
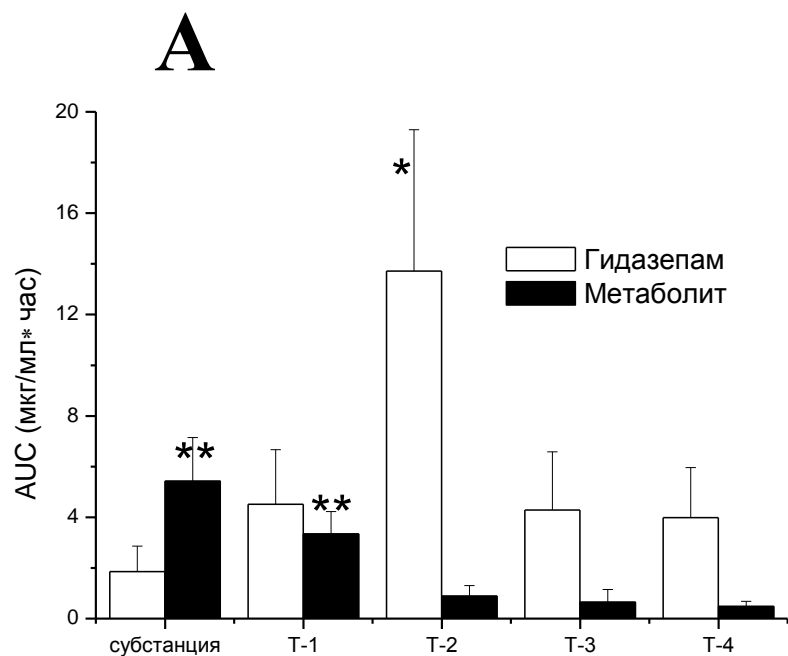


 **Метаболит**
 **Гидазепам**

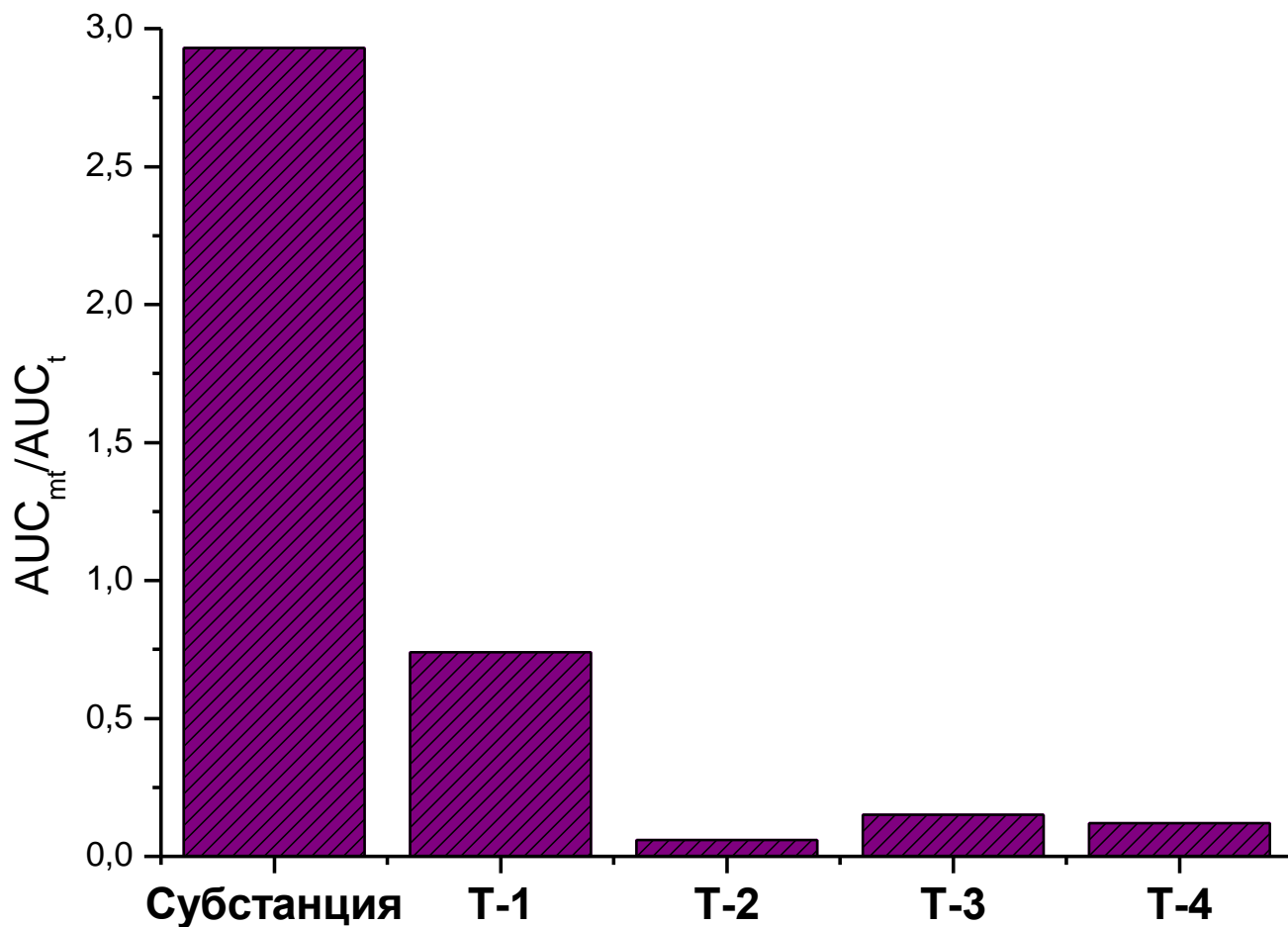


Величины AUC (А) и C_{max} (Б) гидазепама и его дезалкильного метаболита в плазме крови кроликов после однократного введения субстанции и таблетированных форм (Т-1 – Т-4) гидазепама в пересчете на дозу 50 мг/кг ($\bar{x} \pm SD$; $n=7$; $p=0,05$)

* – достоверные различия для гидазепама;
 ** – достоверные различия для метаболита



Степень превращения гидазепама в метаболит после введения кроликам субстанции и таблетированных ЛФ в дозе 50 мг/кг



Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

Анксиолитический эффект – скорость всасывания

Феназепам

Гидазепам

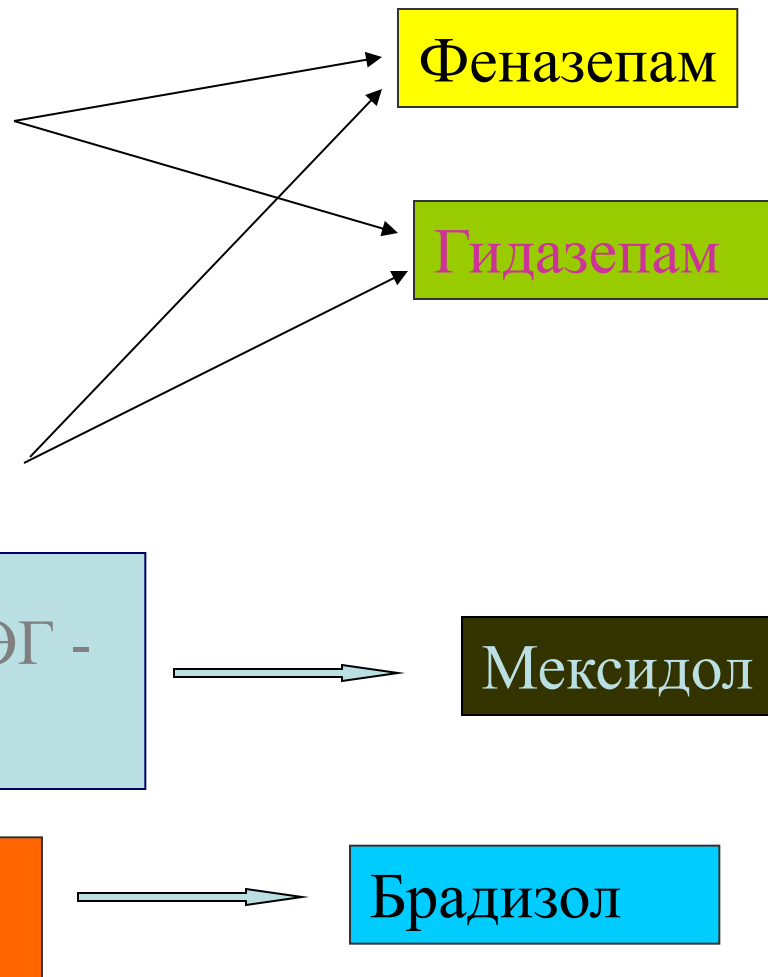
Миорелаксанта́ный эффект – площадь под ФК кривой

Анксиолитический эффект, ЭЭГ - концентрация

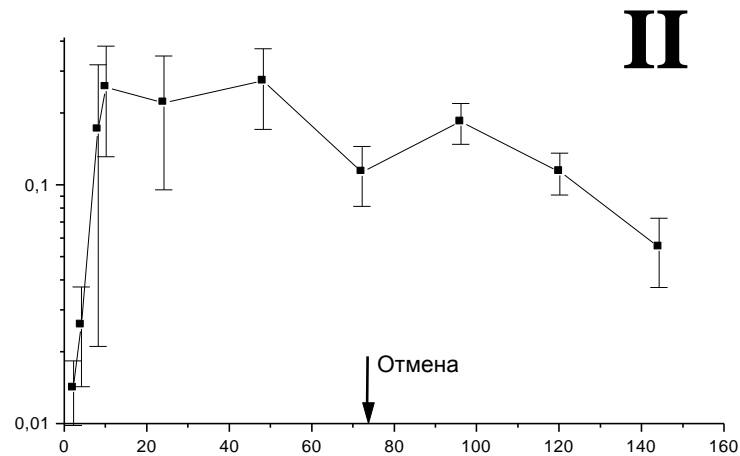
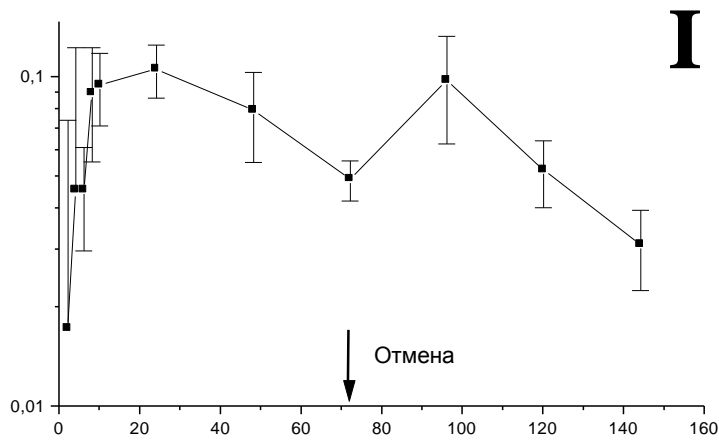
Мексидол

Брадикардический эффект – концентрация

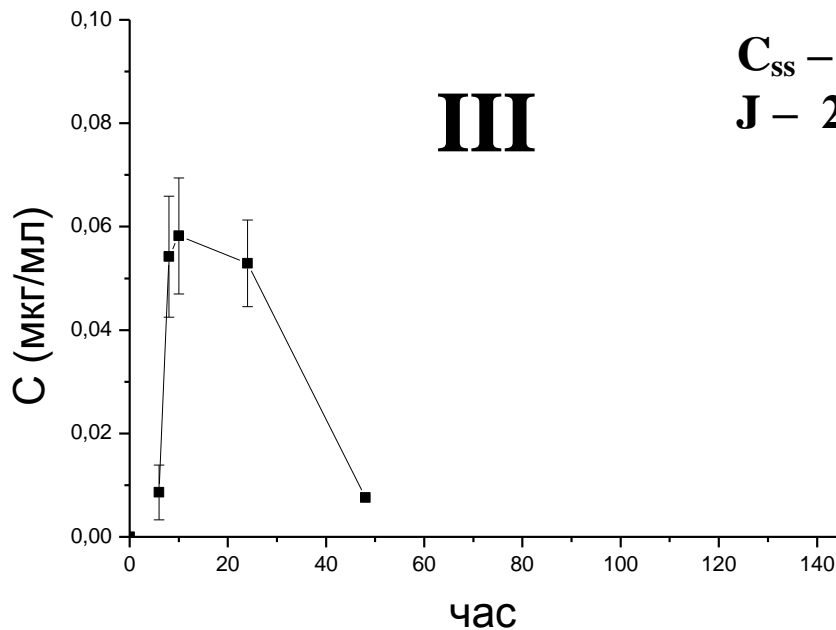
Брадизол



Кинетика феназепама в плазме крови кроликов после нанесения ТТС-0,5 (I), ТТС-0,3Т (II) и ТТС-0,3 (III)

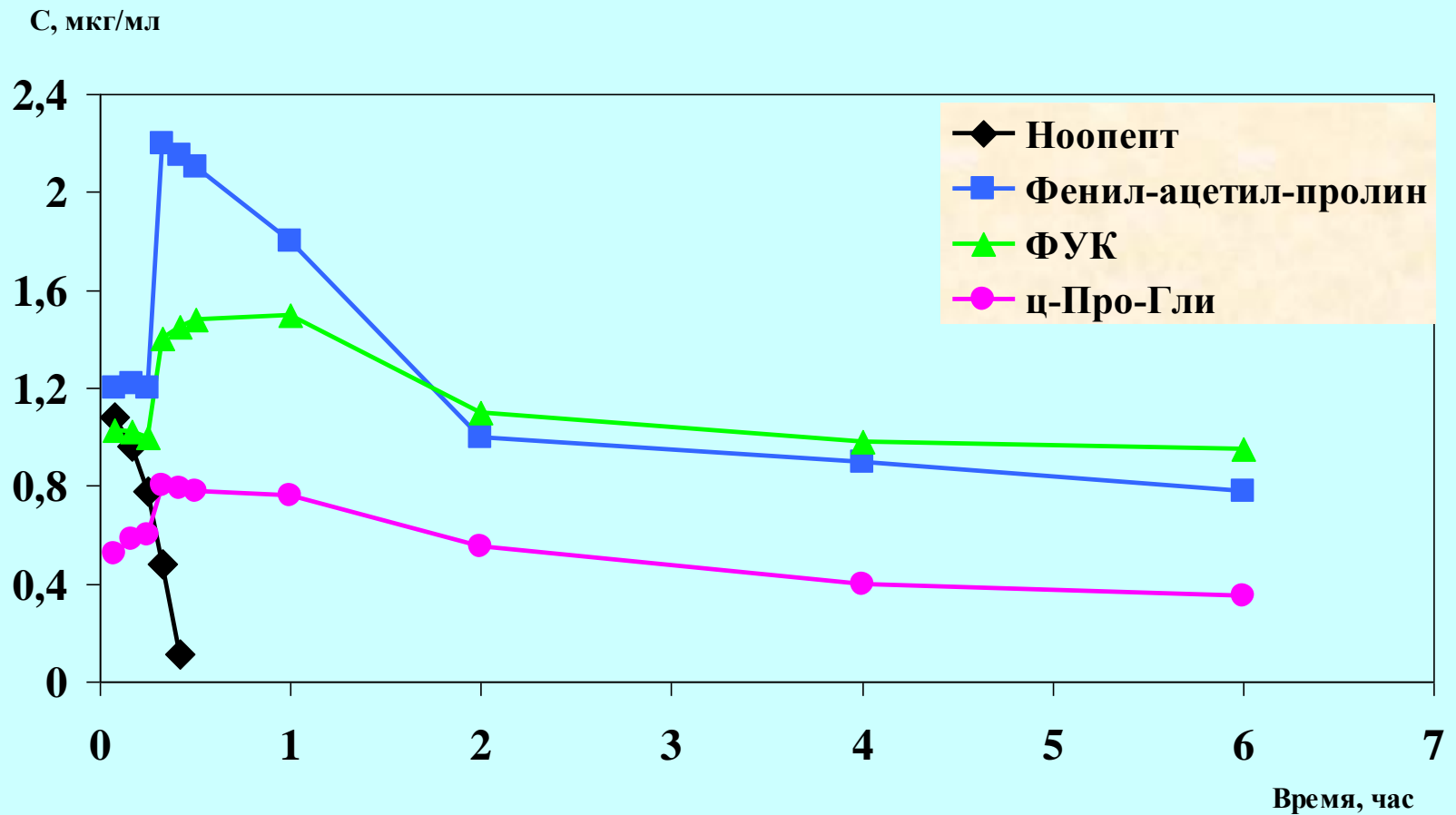


$C_{ss} - 0,06$ мкг/мл
 $J - 0,76$ мкг/ч×см²

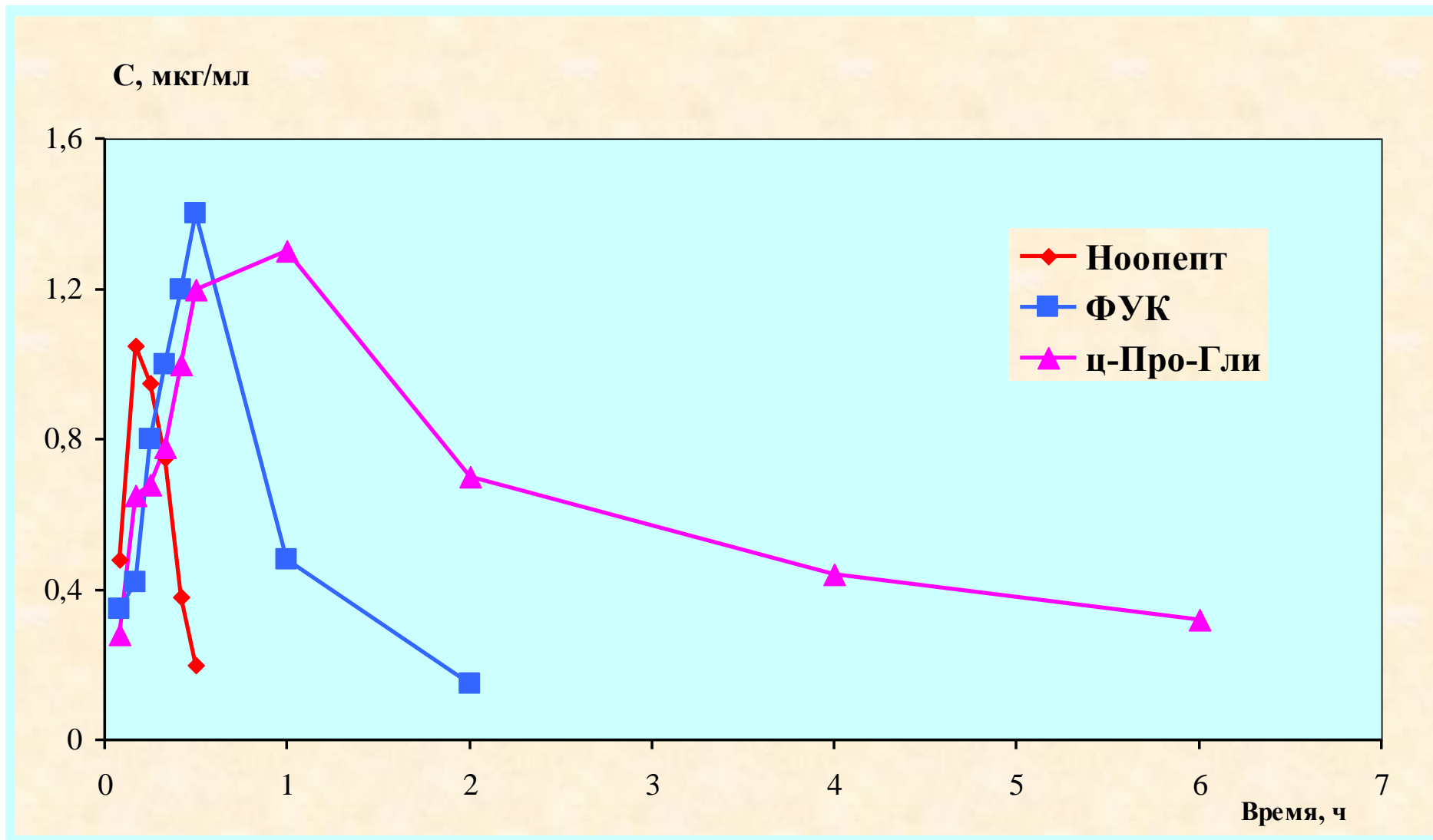


$C_{ss} - 0,16$ мкг/мл
 $J - 2,89$ мкг/ч×см²

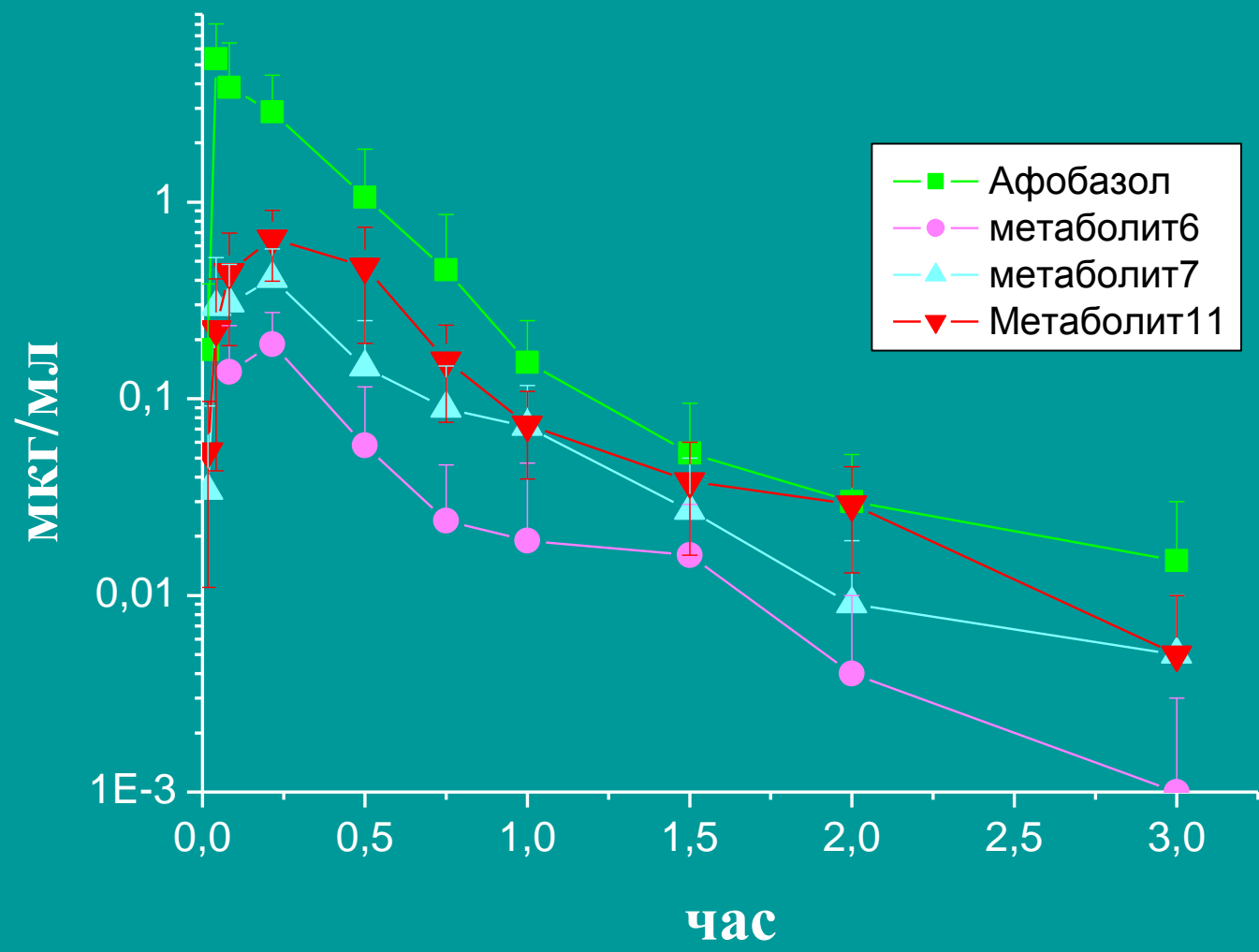
Фармакокинетика ноопепета и его метаболитов в плазме крови крыс после внутривенного введения препарата в дозе 5 мг/кг



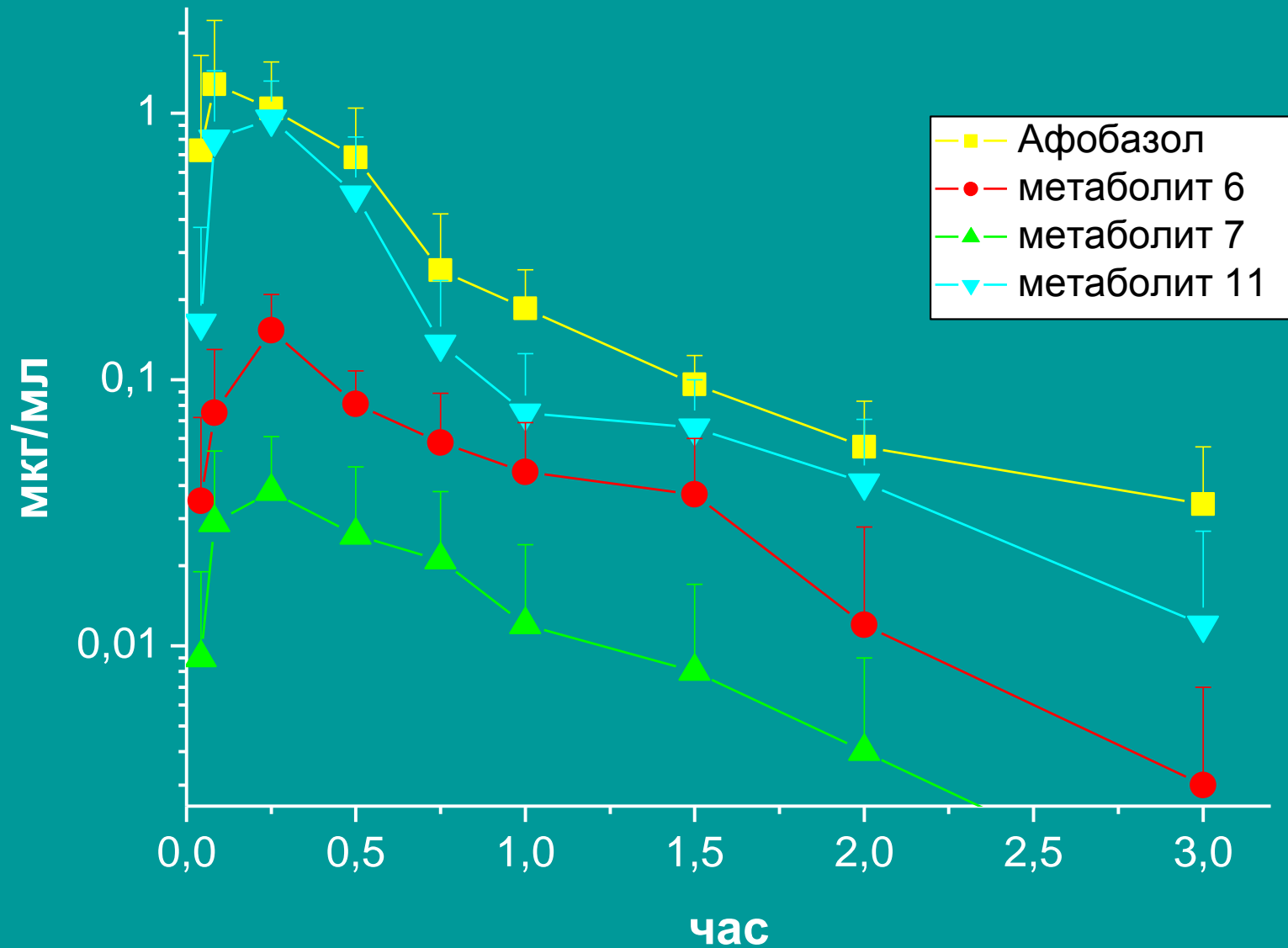
Фармакокинетика ноопепта и его метаболитов в мозге крыс после внутрибрюшинного введения препарата в дозе 10 мг/кг (n=8)



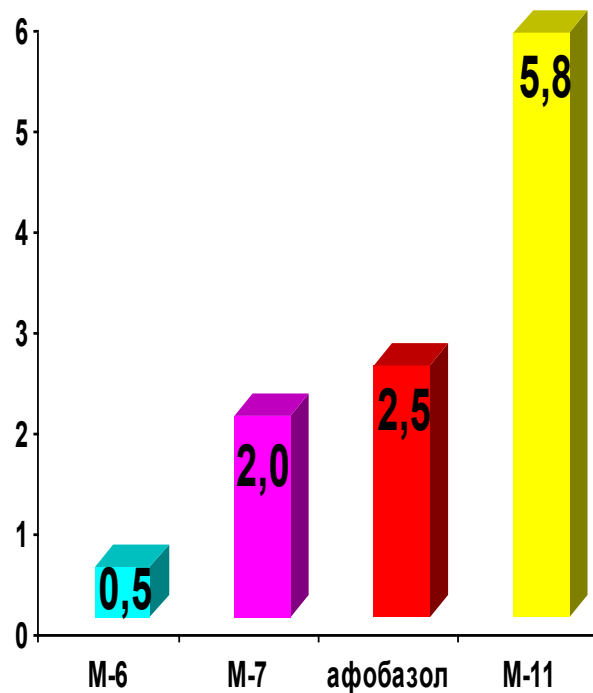
Фармакокинетические кривые афобазола и его метаболитов в плазме крови крыс после однократного внутрибрюшинного введения в дозе 25 мг/кг



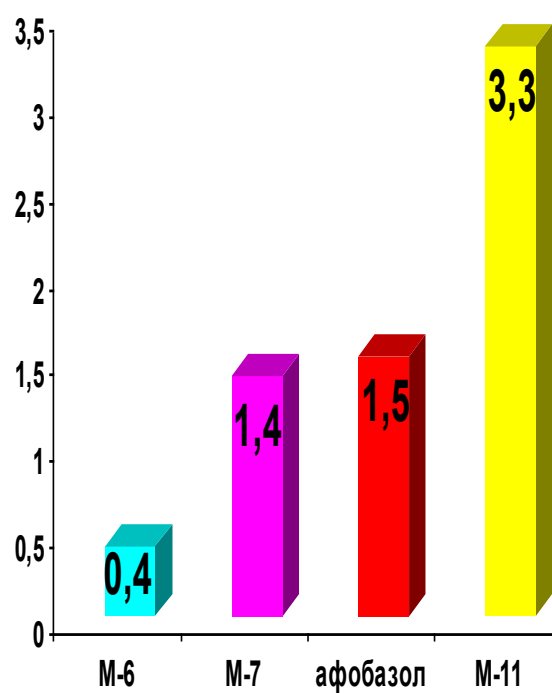
Фармакокинетические кривые афобазола и его метаболитов в плазме крови крыс после однократного перорального введения в дозе 25 мг/кг



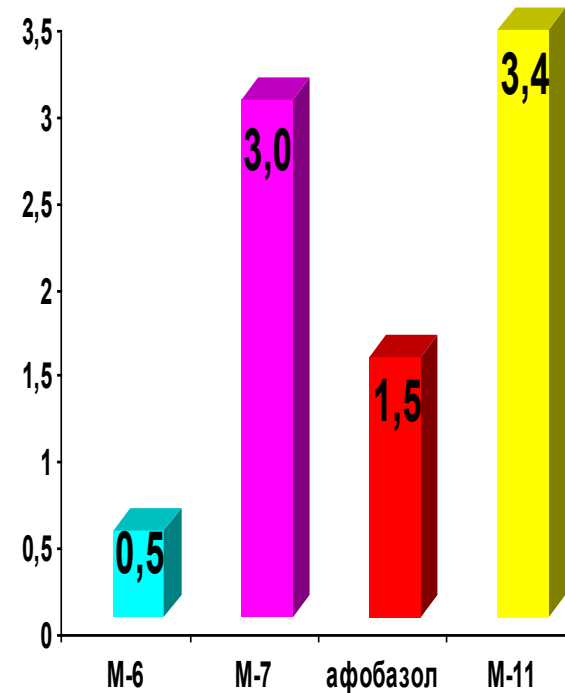
Тканевая доступность (гг) афобазола и его метаболитов в сильно васкуляризированных органах крыс после однократного внутрибрюшинного введения в дозе 25 мг/кг.



печень

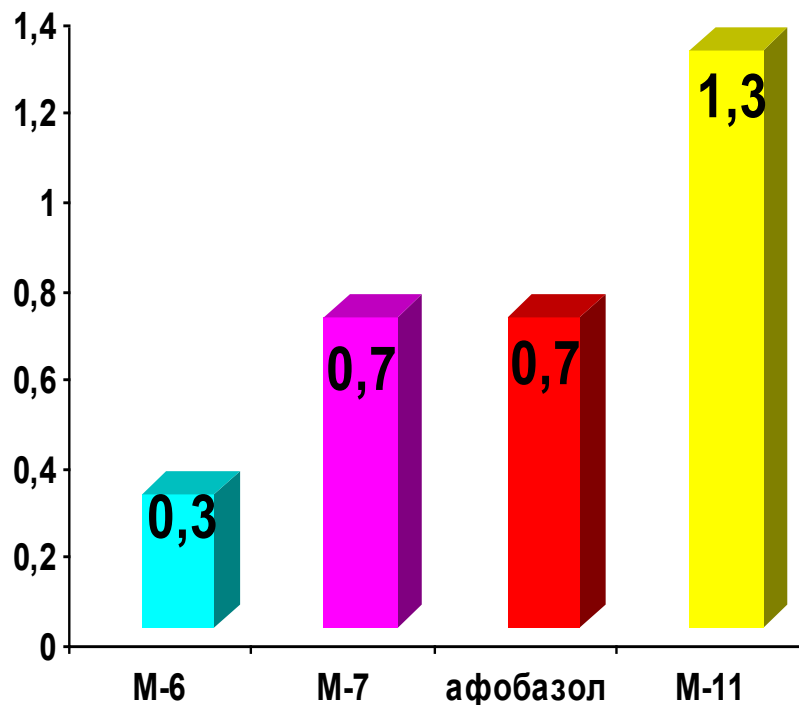


селезенка

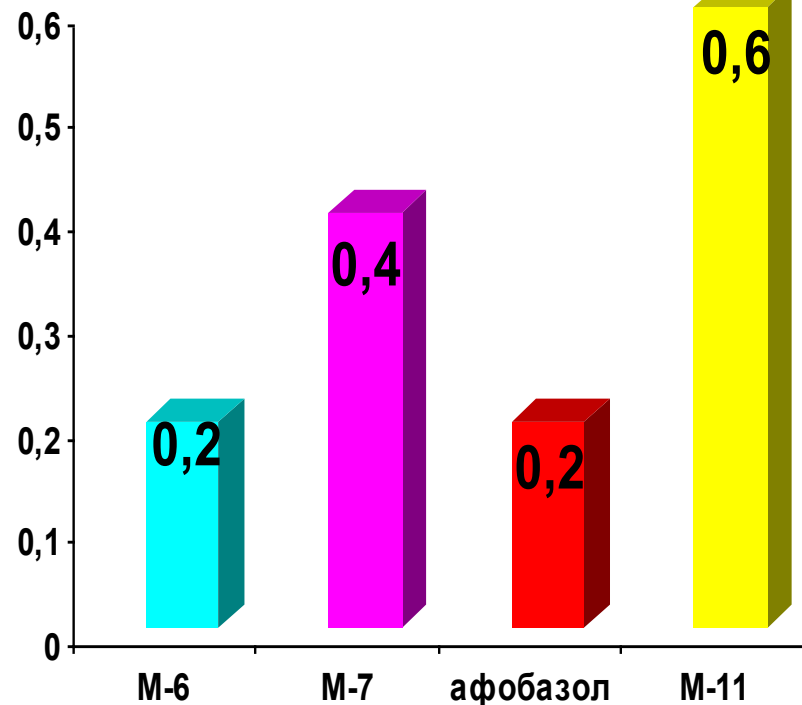


почки

Тканевая доступность (фт) афобазола и его метаболитов в умеренно- и слабо васкуляризированных органах крыс после однократного внутрибрюшинного введения в дозе 25 мг/кг.



Мышцы



Брыжейка

Тканевая доступность (гг) афобазола и его метаболитов в органе-мишени мозге крыс после однократного внутрибрюшинного введения в дозе 25 мг/кг.

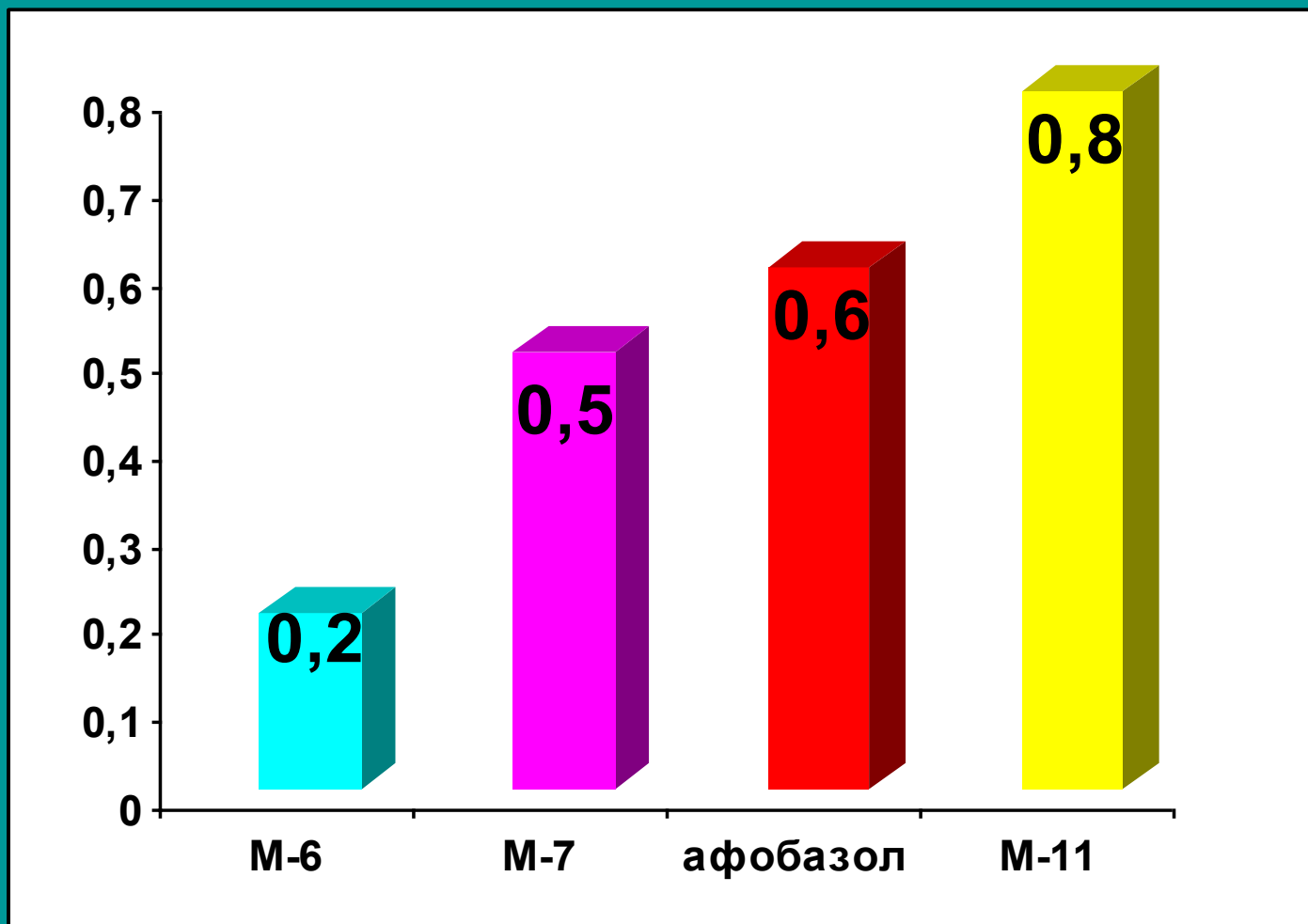
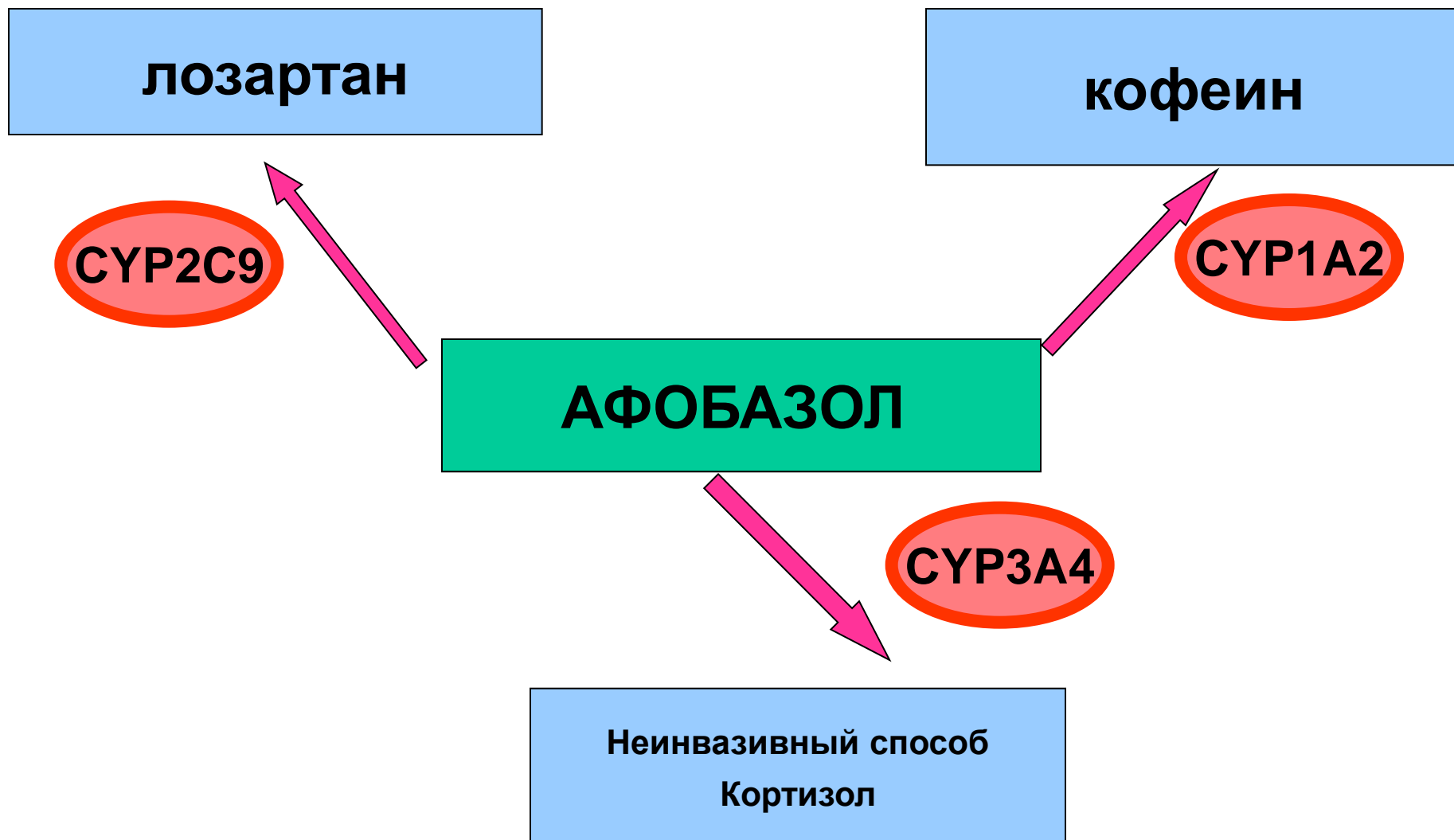
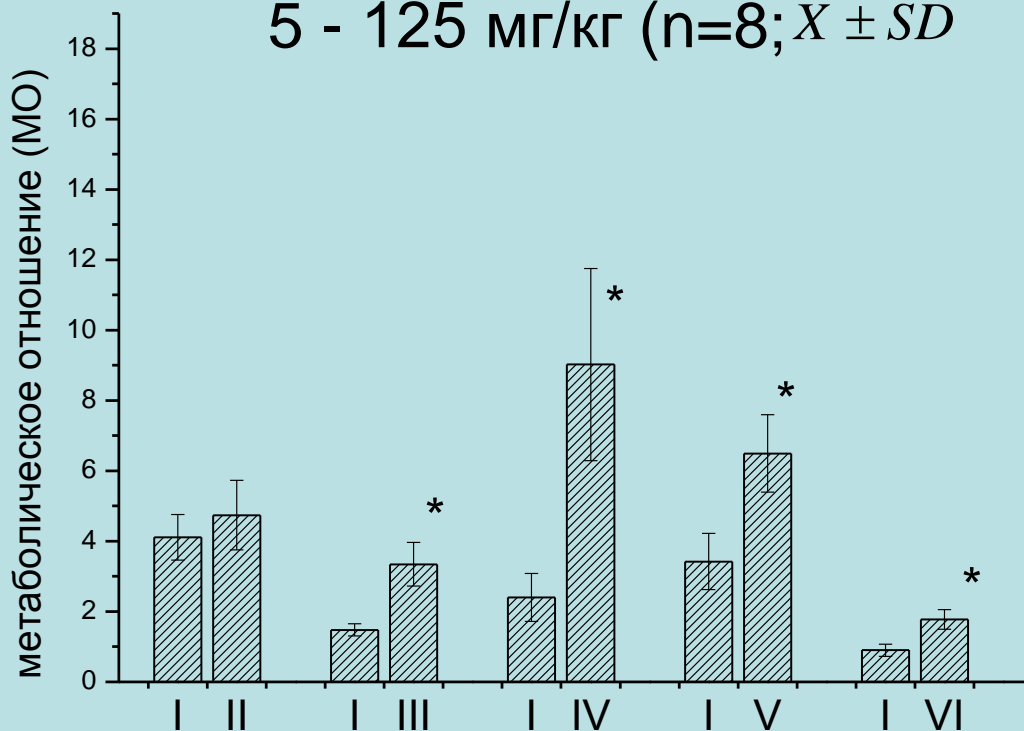


Схема предполагаемых исследований по выявлению возможных межлекарственных взаимодействий афобазола и маркерных субстратов CYPs.



Метаболические отношения (Е-3174 / лозартан) после многократного введения афобазола крысам в дозах

5 - 125 мг/кг ($n=8; \bar{X} \pm SD$)

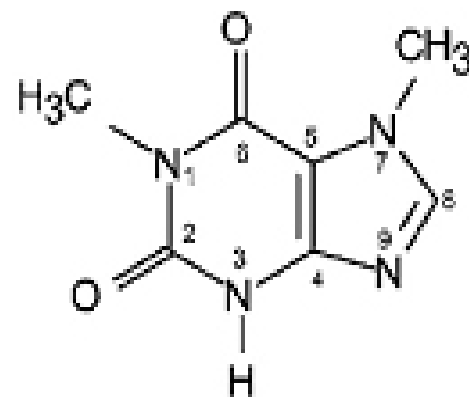
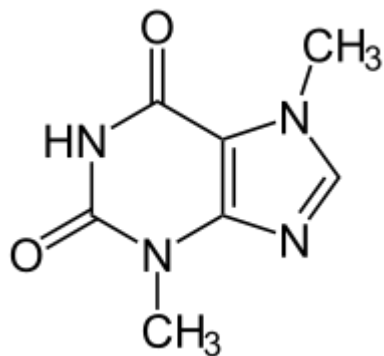
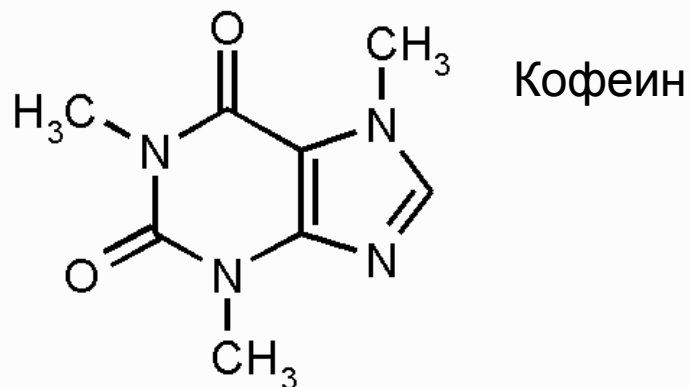


CYP2C9

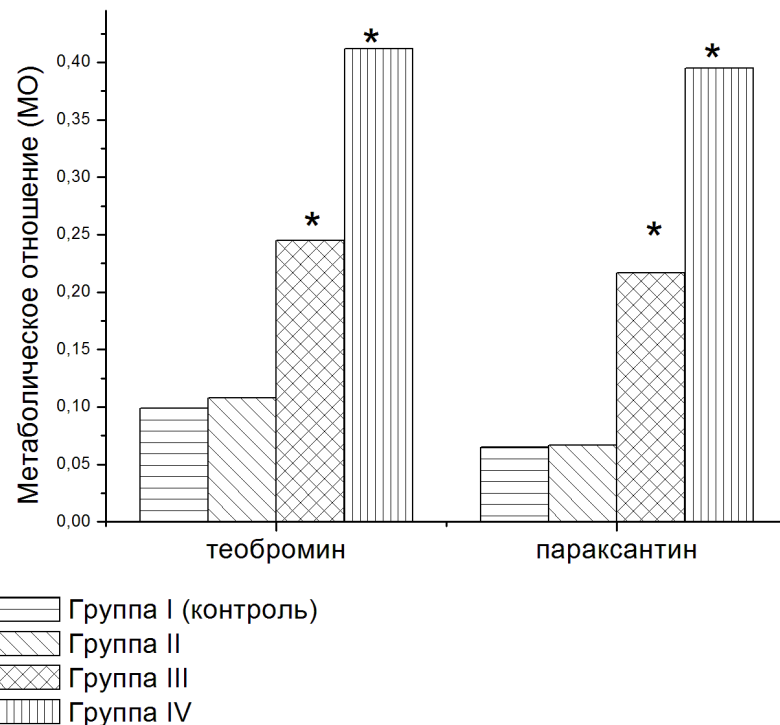
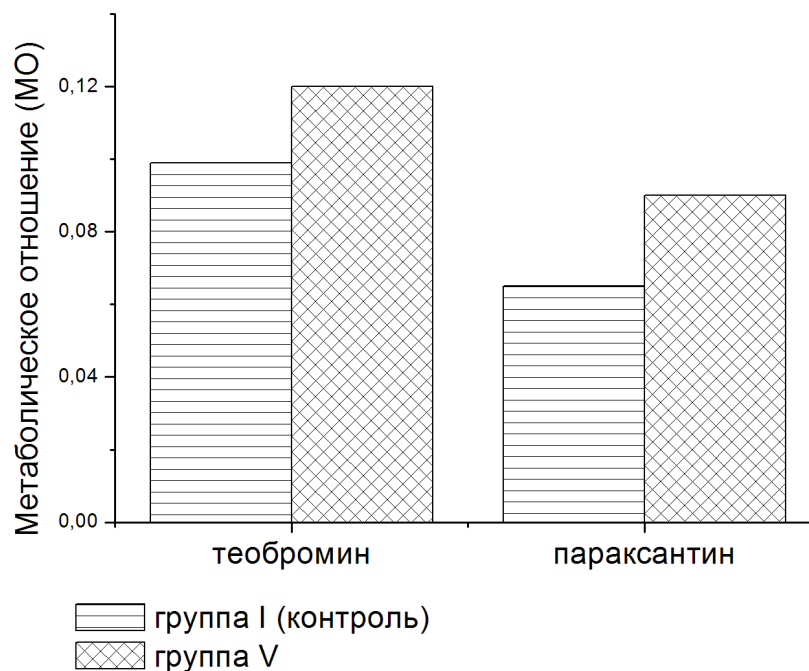
- I – введение лозартана в различных группах животных (30 мг/кг; контроль);
II - лозартан на фоне 4-х дневного введения афобазола в дозе 5 мг/кг;
III – лозартан на фоне 4-х дневного введения афобазола в дозе 25 мг/кг;
IV - лозартан на фоне 4-х дневного введения афобазола в дозе 75 мг/кг;
V - лозартан на фоне 4-х дневного введения афобазола в дозе 100 мг/кг;
VI - лозартан на фоне 4-х дневного введения афобазола в дозе 125 мг/кг;
* - статистически значимые различия при $P=0,05$.

Кофеин и его метаболиты (теобромин и параксантин)

CYP1A2



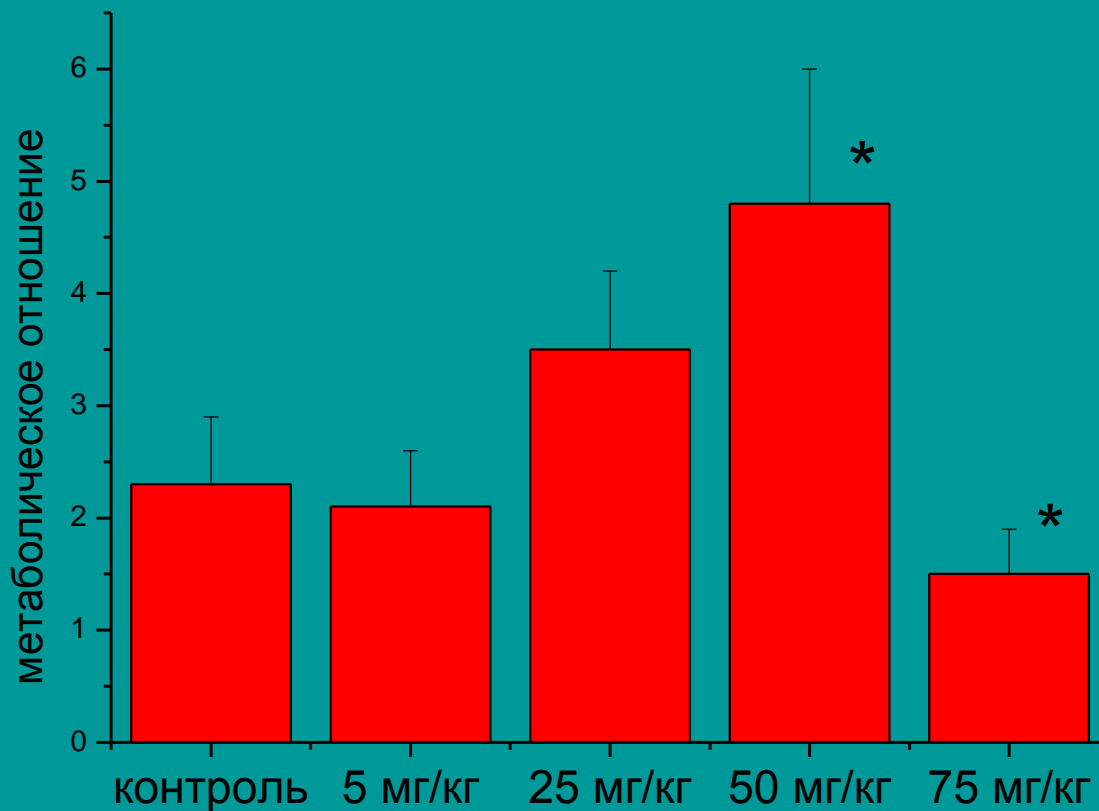
Метаболические отношения метаболитов кофеина после различных режимов введения афобазола (эффективная доза 5 мг/кг – слева; доза 25 мг/кг – справа)



значок «*» означает статистически значимые различия при $P \leq 0,05$ в сравнении с контролем

Метаболические отношения кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче крыс после перорального введения афобазола в различных дозах (4 дня по 3 раза в день)

CYP3A4



n=8; x SD

значок «*» означает статистически значимые различия при $P \leq 0,05$ в сравнении с контролем